

## ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ПОРАЖЕНИЙ ОРБИТ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-РЕВМАТОЛОГА

<sup>1</sup> В.И.Васильев, <sup>1</sup> С.Г.Пальшина, <sup>1</sup> Е.В.Сокол, <sup>1</sup> Н.С.Шорникова,  
<sup>1</sup> С.Г.Раденска-Лоповок, <sup>2</sup> Т.Н.Сафонова, <sup>3</sup> Н.А.Пробатова, <sup>3</sup> А.И.Павловская,  
<sup>3</sup> Н.В.Кокосадзе, <sup>4</sup> А.М.Ковригина

<sup>1</sup> ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой», г.Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБНУ «НИИ глазных болезней», г.Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина» Минздрава России, г.Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup> ФГБУ «ГНЦ» Минздрава России, г.Москва, Российская Федерация

*В статье представлены результаты обследования 138 (103 женщины и 35 мужчин) пациентов, поступивших в НИИР с поражением глаз и его придатков для исключения или подтверждения ревматологических заболеваний. Использование современных рентгенорадиологических, иммуноморфологических и молекулярных методов исследования позволило четко верифицировать диагноз у 95% больных и только у 5% пациентов было диагностировано идиопатическое воспаление орбит.*

*Ключевые слова: идиопатическое воспаление орбит, IgG4-связанное офтальмологическое заболевание, гранулематозные поражения, неходжкинские лимфомы (НХЛ), синдром Когана, полихондрит, AL-амилоидоз, гистиоцитозы.*

**Введение.** Воспалительный процесс, поражающий орбиты, может быть характерным признаком многочисленных заболеваний, как системных, так и локализованных. Он может различаться по остроте течения (острый, хронический), может быть морфологически классифицирован как локальный и диффузный или представлен на основании анатомических мест поражения [1–3]. Определенные заболевания могут быть диагностированы при обследовании, но 5–10% случаев не имеют определенной морфологической картины и классифицируются как идиопатическое воспаление орбит [2]. Причинами воспаления орбит могут быть системные воспалительные заболевания: аутоиммунные заболевания щитовидной железы, диффузные болезни соединительной ткани, гранулематозные поражения (саркоидоз, ANCA-ассоциированные васкулиты, болезнь Крона), гистиоцитозы, гигантоклеточный артериит, узелковый периартериит и недавно выделенное IgG-4-офтальмологическое заболевание [1–3]. Различные лимфопролиферативные заболевания (ЛПЗ) могут дебютировать или метастазировать в слезные железы и область орбит. Врожденные нарушения (дермоидные кисты, лимфангиома), инфекционные заболевания и травмы также могут быть причиной воспаления орбит [1–3]. Настоящее исследование посвящено накопленному опыту по проведению дифференциальной диагностики поражений орбит в лаборатории интенсивных методов терапии ревматических заболеваний НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой и

проведено совместно с несколькими научными центрами России.

**Материалы и методы.** За период с 2005 по 2015гг. обследованы 138 (103 женщины и 35 мужчин) больных, поступивших в стационар с различными ревматологическими диагнозами, имевшими признаки поражения орбит: массивный отек век, опухолевые/узелковые образования в области век, увеличение слезных желез и орбитальных нервов, утолщение экстраокулярных мышц и инфильтрация в ретроорбитальной области. Обязательным условием включения больных в настоящее исследование были гистологическая и иммуногистологическая верификация диагноза на основании инцизионной биопсии, выполненной в НИИР, или изучения стекол/блоков, ранее проведенных в офтальмологических стационарах, различных вариантов орбитотомий, УЗИ, МСКТ, ангиографии орбит и, в отдельных случаях, ПЭТ, согласно международным критериям диагностики лимфом [4], AL-амилоидоза [5], IgG4-C3 [6], БШ/СШ [7,8], ANCA-связанных и криоглобулинемических васкулитов и саркоидоза [9]. Всем больным проводили иммунохимическое исследование белков сыворотки крови и мочи, на свежем материале и биоптатах определение В-клеточной клональности по реаранжировке генов тяжелой цепи Ig и Т-клеточной клональности по реаранжировке генов TCR Т-клеточного рецептора. Для диагностики IgG4-C3 использовали панель антисывороток к CD20, CD138, к, л, IgG, IgG4 (клон HP 6025, Zymed). Проводилось полное сто-

матологическое, офтальмологическое, инструментальное и лабораторное обследование в условиях стационара НИИ ревматологии им.В.А.Насоновой. При отсутствии нозологического диагноза на основании ревматологического, офтальмологического, онкогематологического, рентгенорадиологического, морфологического и иммуноморфологического обследования больным с поражением орбиты диагностировалось идиопатическое воспаление орбит.

**Результаты.** В нашем исследовании у 109 (78%) больных диагностированы неопухольевые поражения орбит и у 90 пациентов они были представлены IgG4-связанным офтальмологическим заболеванием-IgG4-CO3 (35,5%) и гранулематозным поражением: саркоидоз – 26%, гранулематоз с полиангиитом – 2,9% и некротизирующим саркоидным гранулематозом – 0,7%. Из 49 больных с IgG4-CO3 изолированное поражение орбит наблюдалось только у 18 (36,5%), тогда как у 31 (73,5%) пациента (22 женщины и 9 мужчин) оно протекало в рамках IgG4-системного связанного заболевания (IgG-4-CC3) в сочетании с поражением слюнных желез, носоглотки, лимфоузлов, легких, аутоиммунным панкреатитом, склерозирующим холангитом и ретроперитонеальным фиброзом. При IgG4-CO3 наиболее часто поражались слезные железы - 90% , экстраокулярные мышцы - 85% , верхние веки - 50% с псевдоопухольевыми образованиями - 20%, ветви орбитального нерва - 35%; инфильтрация ретробульбарного пространства - 30%, и редко в процесс вовлекался слезный мешочек - 5%. Высокие уровни IgG4-подкласса Ig наблюдались у 80% больных, пропорция IgG4/IgG плазматических клеток >40%

при иммуногистологическом обследовании присутствовала у всех больных в лимфоузлах инфильтрация в сочетании с муароподобным фиброзом, единичными эозинофилами, и крайне редко выявлялся облитерирующий флебит. Высокие уровни IgE, эозинофилия и поражение параназальных синусов выявлялись у трети больных. Массивный параорбитальный отек век со значительным увеличением слезных желез в сочетании с сухим кератоконъюнктивитом, реже увеитом и у 70% в сочетании с массивным увеличением околоушных желез наблюдался у больных саркоидозом. Односторонний отек орбит с интенсивными болями в глазном яблоке вследствие васкулита сосудов орбит с энуклеацией глаза - у 2 больных, вследствие гранулематоза с полиангиитом и потерей остроты зрения у 1 больной с некротизирующим саркоидным гранулематозом были основными проявлениями поражения орбит вследствие гранулематозного васкулита. Аутоиммунный дакриoadенит после исключения лимфомы диагностирован у 6,5% больных с БШ/СШ с формированием MALT-ткани, и идиопатическое воспаление орбит наблюдалось у 5% больных после исключения каких-либо ревматологических и онкогематологических заболеваний. Редко поражение орбит выявлялось при синдроме Когана и полихондрите. Неходжкинские лимфомы (НХЛ) с поражением слезных желез были наиболее частыми онкогематологическими заболеваниями- 14,5%, в 5 случаях они были первичными (MALT-типа, ДВККЛ, ФЛ, лимфома зоны мантии и лимфобластный лейкоз) и у 15 больных на фоне длительного течения БШ/СШ и IgG4-C3 в одном случае. Следует отметить, что у 13 больных они про-

**Поражение слезных желез и области орбит в дифференциальной диагностике ревматологических заболеваний (n=138)**

Тип поражения	n	%	м/ж
<b>Неопухольевые поражения</b>	108	78,3	
IgG4- офтальмологическое заболевание	49	35,5	17/32
Гранулематозное поражение	40	29	
-саркоидоз	36	26,1	
-гранулематоз с полиангиитом	4	2,9	
Некротизирующий саркоидный гранулематоз	1	0,7	0/1
Аутоиммунный дакриoadенит	9	6,5	0/9
Идиопатическое воспаление орбит	7	5,1	1/6
Синдром Когана	1	0,7	0/1
Полихондрит	1	0,7	1/0
<b>Онкогематологические заболевания</b>	30	21,7	
Неходжкинские лимфомы	20	14,5	4/16
Гистиоцитозы	5	3,5	2/3
AL-амилоидоз орбит	3	2,2	0/3
NK/T-клеточная лимфома назального типа	1	0,7	1/0
Кальцифицирующая апоневротическая фиброма	1	0,7	1/0

текали содружественно с поражением НХЛ больших слюнных желез и только в двух случаях (БШ - 1, IgG4-СЗ - 1) не наблюдалось каких-либо других локализаций. Различные варианты гистиоцитозов (ювенильная ксантогранулема - 2, Розаи-Дорфмана-1, мультицентрический гистиоцитоз - 1, болезнь Эрдхайм-Честера - 1) - 3,5% протекали с поражением орбит, но только два последних заболевания имели генерализованное вовлечение других органов в патологический процесс. AL-амилоидоз с поражением ткани орбит наблюдался у 3 больных, редкими заболеваниями с вовлечением ткани орбит были НК/Т-клеточная лимфома назального типа и кальцифицирующая апоневротическая фиброма.

**Выводы.** В ревматологической практике неопухольевые поражения орбит представлены IgG4-СОЗ в 35,5%, различными вариантами гранулематозных заболеваний - 30%, аутоиммунным дакриoadенитом - 6,5%, и только у 5% больных диагностировано неклассифицируемое идиопатическое воспаление орбит. Онкогематологические заболевания в нашем исследовании наблюдались у 22% больных и были представлены преимущественно MALT-лимфомами слезных желез при БШ/СШ, реже IgG4-СОЗ и у четверти больных диагностированы первичные НХЛ слезных желез и области орбит без признаков ревматологических заболеваний. Различные варианты гистиоцитозов, AL-амилоидоз и, редко, НК/Т-клеточная лимфома и кальцифицирующая апоневротическая фиброма могут поражать орбиты как локально, так и вследствие генерализованного процесса.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Gordon L.K. Orbital inflammatory disease: a diagnostic and therapeutic challenge/ L.K.Gordon // Eye. - 2006. - Vol.20.- P.1196-1206.
2. Baert A.L. Imaging of Orbital and Visual Pathway Pathology /A.L. Baert, K. Sartor .- 1st ed.- Springer: Berlin, Heidelberg, New York, 2002.- p.
3. Jakobiec F. A. W.H. Ophthalmic Pathology; An Atlas and Textbook/ F.A.Jakobiec, R.L. Font – ed. W.H. Spencer. - 4th ed. -WB Saunders: Philadelphia, 1996. - P.2822-2844.
4. Chan A.C.L. Haematolymphoid tumours / A.C.L. Chan [at al.] // Pathology & Genetics of Head and Neck Tumors. WHO Classification of Tumours/ A.C.L. Chan, eds. Barnes L., Eveson J.W., Reichart P., Sidransky D. Lyon, IARS Press, 2005. – P. 58-64.
5. Васильев, В.И. Новые подходы к определению органных поражений при AL-амилоидозе/ В.И.Васильев [и др.] // Научно-практическая Ревматология. - 2012. - №1. - С.83-90.
- 5 Umehara , H. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details/ H.

- Umeraha [at al.] // Mod. Rheumatol. – 2012. – Vol. 22. - P.1-14.
- 6 Васильев, В.И. Критерии диагноза болезни и синдрома Шегрена / В.И.Васильев, М.В.Симонова, Т.Н.Сафонова// Избранные лекции по клинической ревматологии; под ред. В.А.Насоновой, Н.В.Бунчука. – М.: Медицина, 2001. – С.112-132.
- 7 Shiboski, S.C. American College of Rheumatology Classification Criteria for Sjogren’s Syndrome: A Data-Driven, Expert Consensus Approach in the Sjogren’s International Collaborative Clinical Alliance Cohort / Shiboski, S.C. [et al.] // Arthritis Care Research. - 2012. – Vol.64, iss. 4.- P. 475-487.
- 8 Gross, W.L. Wegener’s granulomatosis: clinical and immunodiagnostic aspects / W.L.Gross, E. Csernok / Vasculitis / W. L. Gross, eds. G. V. Ball, S. L. Briddges. – 2th ed. - New York; Oxford : Oxford Univ. Press, 2008. - P. 403-413.
- 9 Ferri, C. Cryoglobulins / C. Ferri, A. L. Zignego, S.A. Pileri // J. Clin. Pathol. – 2002. – Vol.55. – P.4-13.

#### DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF ORBITAL LESIONS PERFORMED BY PRACTISING RHEUMATOLOGIST

Vasil’ev V.I.<sup>1</sup>, Palshina S.G.<sup>1</sup>, Sokol Ye.V.<sup>1</sup>, Shornikova N.S.<sup>1</sup>, Radenska-Lopovok S.G.<sup>1</sup>, Safonova T.N.<sup>2</sup>, Probatova N.A.<sup>3</sup>, Pavlovskaya A.I.<sup>3</sup>, Kokosadze N.V.<sup>3</sup>, Kovrigina A.M.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Scientific Institution “V.A.Nasonova Scientific and Research Institute of Rheumatology”, Moscow, Russian Federation, <sup>2</sup> Federal State Budgetary Scientific Institution “Scientific and Research Institute of Eye Diseases”, Moscow, Russian Federation, <sup>3</sup> Federal State Budgetary Institution “N.N.Blokhin Russian Cancer Research Centre” of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russian Federation, <sup>4</sup> Federal State Budgetary Institution “Haematological Scientific Centre” of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russian Federation

The article presents the results of examination of 138 patients (103 women and 35 men) admitted to Scientific and Research Institute of Rheumatology with orbital and adnexa lesions to exclude or confirm rheumatic diseases. Due to up-to-date radiological, immunomorphological and molecular diagnostic techniques, the diagnosis was clearly verified in 95% of patients, and only 5% of patients were diagnosed as having idiopathic inflammation of orbits.

Keywords: idiopathic inflammation of orbits, IgG4-related ophthalmological disease, granulomatous lesions, non-Hodgkin’s lymphoma – NHL, Cogan syndrome, polychondritis, AL-amyloidosis, histiocytoses.